

ワクチンの有効性・安全性の疫学的評価と予防接種政策の最適化に資する研究

福島若葉 (大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 教授)

【研究要旨】

近年、予防接種政策を取り巻く環境が複雑化している中、「ヒト集団」におけるエビデンス、すなわち疫学による評価に基づく根拠は、政策決定の根幹をなすものとして一層重要となっている。本研究課題では、わが国における予防接種政策を推進するために必要となる、あるいは推進する過程で生じる、ワクチンの有効性・安全性等に関する種々の課題に対して、疫学を基軸に取り組み、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠を創出する。令和6(2024)年度の研究成果および進捗は、下記の通りである。

<厚生労働省意向による特定研究>

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究 (接種プログラム最適化分科会)

- ・ 妊婦に対する百日咳含有ワクチン(DTaP ワクチン)接種の安全性を評価する後ろ向きコホート研究を実施した(静岡 study)。接種者と非接種者で、妊娠経過・転帰や出生児の状況は同様であった。前研究班で報告した中間解析結果では、接種者で産後1ヵ月時の貧血が多かったが、その後の調査で、診療記録から血液検査データを収集して検討した結果、産後1ヵ月健診での貧血は、接種者と非接種者で差がなかった。安全性の懸念は認めなかった。
- ・ 妊婦に対する百日咳含有ワクチン(DTaP ワクチン)接種の抗体応答と安全性等を評価する前向きコホート研究を実施した(沖縄 study)。免疫原性は良好であった。妊娠経過・転帰や出生児の安全性について、現時点で特段の懸念は認めていない。
- ・ 0～14歳小児における抗ムンプスウイルス抗体保有状況を横断的に調査した。中和抗体価陽性率は、ワクチン接種歴のない小児で3.4%、1回のワクチン接種歴がある小児では45.0%であった。
- ・ 公的統計を用いて、令和4(2022)年度の都道府県別にみた麻しんワクチン接種率との関連因子を生態学的研究で分析した。自治体における接種率の向上には、父子家庭、母親の年齢、社会経済的地位が重要な要素である可能性を示した。
- ・ 全国自治体の予防接種事業の実態を把握する調査を開始した。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究(ワクチン有効性分科会)

- ・ 6歳未満小児におけるインフルエンザワクチン有効性を症例対照研究(test-negative design)で評価した。2023/24シーズンの2回接種の有効率は、発症に対して69%(95%信頼区間:31%-86%)であった。
- ・ 0～1歳児の急性発熱性呼吸器感染症に対する児自身のワクチン等接種、妊婦へのワクチン接種の有効性を評価する症例対照研究(test-negative design)を、2024/25シーズンより開始した。
- ・ 自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用したtarget trial emulationにより、65歳以上の者におけるインフルエンザワクチン有効性を推定した。有意な有効性は認められず、依然として未測定交絡因子や受診行動等のバイアスの影響を排除できていない可能性が考えられた。
- ・ 帯状疱疹ワクチンの有効性を、宮崎県の皮膚科医療機関で構築していたデータベースを連結した後ろ向

きコホート研究で評価した。带状疱疹罹患に対するシングリックス接種の有効率は 84% (95%信頼区間: 31%-94%)であった。

- ・ 带状疱疹ワクチンの有効性について、定期接種開始後のインパクトを地域ベースで評価する体制を整備した。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

- ・ 慢性呼吸器疾患患者を対象に、20 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)の免疫原性と安全性を評価する前向きコホート研究を開始した。
- ・ 乳幼児のRSV 関連疾患予防のために、妊婦用組換えサブユニットRSV プレフュージョン F3(RSVpreF)ワクチンとニルセビマブ(抗RSV ヒトモノクローナル抗体製剤)を用いた接種プログラムについて、費用効果分析を行った。現状の標準治療(ハイリスク乳児に対するパリビズマブ投与)に対する4つの代替接種ストラテジーのベース・ケースの増分費用効果比は、全て支払い意思額(500万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性RSVpreF ワクチンの接種費用が1回あたり3.2万円であれば、当該ワクチンの接種は費用対効果に優れることが示唆された。

<プロジェクト研究>

- ・ 健常成人や炎症性腸疾患患者を対象に実施した前向き研究のデータ解析を継続し、新型コロナワクチン接種後の免疫応答、有効性、副反応を評価した。
- ・ 新型コロナワクチン接種意向の関連因子やインフォデミックの影響について、20-69歳の日本人を対象に全国規模のウェブベースの横断調査を実施した。個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向の上昇と関連したが、この関連はワクチン接種に関する個人の信念により異なった。インフォデミックは、ワクチン接種割合および次シーズンの接種意向に及ぼす有害な影響を示した。
- ・ 母体へのRSVワクチン接種と新生児への抗体製剤投与に対する認識や意向について、妊婦とそのパートナーを対象に全国規模のウェブベースの横断調査を実施した。RSVワクチンの認知度は低く、新生児抗体製剤の認知度はさらに低かった。
- ・ インフルエンザワクチンの有効性モニタリングを実施している地区において、インフルエンザの流行状況等を解析した。
- ・ 過去に実施した、肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンの有効性を評価する症例対照研究データの二次解析を行い、高齢者肺炎の発症関連因子を検討した。

厚生労働省の意向により実施する特定研究と、個別に実施するプロジェクト研究のそれぞれで、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠が生み出されている。行政課題の最新状況をフォローしつつ、次年度も引き続き、政策決定の根幹をなす成果の創出につとめる。

A. 研究目的

我が国の予防接種・ワクチン行政は、「ワクチンギャップの解消」を掲げた平成25(2013)年4月の予防接種法改正により大きな転換期を迎え、公費で接種できるワクチンの種類は飛躍的に増加した。加えて、近年は、新型コロナワクチン承認を契機として新たなモダリティのワクチンが流通するなど、予防接種政策を取り巻く環境はさらに複雑化している。そのような中、

「ヒト集団」におけるエビデンス、すなわち疫学による評価に基づく根拠は、政策決定の根幹をなすものとして一層重要となっている。

本研究課題では、わが国における予防接種政策を推進するために必要となる、あるいは推進する過程で生じる、ワクチンの有効性・安全性等に関する種々の課題に対して、疫学を基軸に取り組む。厚生労働省の意向により実施する特定研究と、個別に実施する

プロジェクト研究により、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠を創出する。

各課題に対応した目的を、下記の通り定める。

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究

接種スケジュールや接種対象集団の考え方について複数の選択肢が想定されるワクチンを対象に、最適な接種プログラムの議論に資する結果を提示する(妊婦や小児への百日咳含有ワクチンなど)。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究

発症・重症化予防効果等の継続的な評価に向けて、ワクチン毎に適切と考えられる疫学手法による検討を行い、潜在する課題の洗い出しを行う(呼吸器感染症ワクチンなど)。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究

新規に導入される、あるいは導入予定のワクチンについて、予防接種政策上の科学的根拠が望まれる程度を勘案して、費用対効果・有効性・安全性を検討する(肺炎球菌ワクチンなど)。

【プロジェクト研究】

個別研究としての位置づけで、①新型コロナワクチンの免疫原性・有効性・安全性、②免疫原性の互換性評価、③接種へのためらいに関する社会医学的検討、④疾病負荷評価などを行う。厚生労働省の意向による特定研究の結果を直接あるいは間接的に補完することにより、本研究課題から導かれる成果をより強固なものとする。

図に、本研究の流れを示す。

B. 研究方法

以下の体制と全体方針の下、研究を遂行する。

- 多様な専門性(疫学、公衆衛生学、臨床医学、微生物学、医療経済学、医療統計学、臨床薬理学など)で構成される研究体制を構築する。

- 地域ベースの研究では、地方自治体や関係機関と協働する。
- 厚生労働省意向による特定研究を円滑に実施するための分科会を置く(接種プログラム最適化分科会／ワクチン有効性分科会／新規ワクチン分科会)。
- ワクチンや対象疾病の特性、実行可能性に応じて、適切と考えられる手法(疫学研究デザインでは、コホート研究、症例対照研究 [test-negative design を含む]、自己対照研究など)や対象集団を選択する。
- 研究結果の妥当性を高める観点から、潜在する課題やバイアス等について適切な配慮を行い、解釈とともに提示する。
- ワクチンの最適な社会実装に繋がられる質の高い費用対効果エビデンスを政策決定時に提示する。

各課題に対応した方法を、以下に示す。

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究(接種プログラム最適化分科会)

- 百日咳含有ワクチン: 本研究課題の前身である「ワクチンの有効性・安全性と効果的適用に関する疫学研究(研究代表者: 廣田良夫)」(以下、前研究班)で開始した、「妊婦に対する百日咳ワクチンの抗体応答と反応原性及び児への移行抗体に関する研究」(沖縄 Study)ならびに「妊婦に対する百日咳含有ワクチンの安全性に関する疫学調査」(静岡 Study)を継続し、妊婦における免疫原性、児への移行抗体(臍帯血中抗体)及び母児の安全性を評価する。また、前研究班で実施してきた「百日咳ワクチンの有効性に関する症例対照研究」による知見とあわせて、百日咳ワクチンの最適な接種プログラムの議論に資する解釈を示す。
- 混合ワクチン: 海外の接種スケジュールなど、最新の国際動向と照らし合わせて、国内の接種スケジュールの最適化について文献的考察を含めた評価を行う。

- ・ おたふくかぜワクチン: 定期接種化が検討されている状況に鑑み、小児における抗ムンプスウイルス抗体保有状況に関する血清疫学調査を行う。
- ・ 自治体を調査単位とした検討: 都道府県別接種率などのオープンデータや、全国自治体へのアンケート調査により取得した情報を分析し、自治体における接種プログラムの最適化に資する知見を示す。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究(ワクチン有効性分科会)

- ・ 小児・妊婦へのインフルエンザワクチン: 前研究班で実施してきた、小児におけるインフルエンザワクチン有効性モニタリング調査(症例対照研究、test-negative design)を継続する。また、当該調査のプロトコルを、妊婦へのインフルエンザワクチン接種による出生児(生後6か月未満)のインフルエンザ予防効果の評価に応用する。
- ・ 高齢者対象のワクチン(インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチン、新型コロナワクチン、RSウイルスワクチン、帯状疱疹ワクチンなど): 発症・重症化予防効果等の継続的な評価に向けて、行政データベースの利活用研究、医療機関ベースの前向き研究など、ワクチン毎に適切と考えられる手法による検討を行い、潜在する課題の洗い出しを行う。行政データベースを用いた研究は、前研究班で実施してきた評価を継続し(自治体における高齢者のインフルエンザワクチン有効性評価)、他のデータベースやフィールドでの検討にも着手する。医療機関ベースの前向き研究については、多機関共同でのデータ構築も視野に入れつつ、まず実施可能性を検討する。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

- ・ 肺炎球菌ワクチン: 沈降 20 価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)について、小児や高齢者におけ

る費用対効果分析(医療費支払者の立場から、費用については診療報酬点数を用いて推定し、効果については質調整生存年で測定する分析)や免疫原性・安全性評価を行う。安全性については、免疫原性の評価集団を対象に前向きの情報収集を行う。

- ・ その他のワクチン: 科学的根拠が望まれる程度を勘案し、各種ワクチンの費用対効果、免疫原性、安全性を適宜評価する(混合ワクチン、RSウイルスワクチンなどを想定)。

【プロジェクト研究】

新型コロナワクチンの免疫原性・有効性・安全性、各種ワクチンの免疫原性の互換性評価、各種ワクチンの接種へのためらい(躊躇、忌避)に関する社会医学的検討(以上、前研究班からの継続研究も含む)、各種ワクチンの予防接種政策の推進に必要な疾病負荷評価などを行う。

(倫理面への配慮)

本研究課題において実施するすべての研究は、ヘルシンキ宣言ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」をはじめとした遵守すべき倫理指針に則り実施する。研究対象者に対する人権擁護上の配慮を行い、不利益・危険性を排除するとともに、適切なレベルのインフォームド・コンセントを取得する。

C. 研究結果

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究(接種プログラム最適化分科会)

妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種について、前研究班で開始した沖縄 Study、静岡 Study の完遂に向けて研究を継続した。新たな研究として、小児における抗ムンプスウイルス抗体保有状況に関する血清疫学調査を行い、自治体における接種プログラムの最適化に資するためのオープンデータ分析や全国アンケート調査に着手した。

① 笠松(彩)らは、妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する実態を明らかにするため、後ろ向きコホート研究を行った(静岡 Study)。対象は、妊婦への三種混合ワクチン(DTaP)接種を実施していた産婦人科クリニックで2020年12月～2022年12月に妊娠28～31週の妊婦健診を受けた者とし、除外基準は多胎妊娠とした。対象者の診療記録より、年齢、基礎疾患や投薬状況の他、ワクチン接種の詳細、妊娠経過、出産状況、1ヶ月健診結果などの情報収集を行い、接種・非接種者において妊娠転帰等を比較検討した。解析対象は、接種470人、非接種178人の計648人であった。平均年齢は接種者31±4.6歳、非接種者30±5.0歳であり、接種者がDTaPワクチン接種を受けた妊娠週数は中央値33週(範囲:28～38週)であった。登録後の妊娠経過として、妊娠合併症(接種者47%、非接種者49%)や胎児の異常(接種者0.2%、非接種者1%)の発現頻度に、接種・非接種者間で有意差はみられなかった。接種者の4%、非接種者の8%が分娩までに転院していたが、院内で分娩した者は全員が生産であった。早産、低出生体重、アプガースコア、先天異常、新生児黄疸などの発現頻度について、接種者と非接種者間で有意差を認めなかった。1ヶ月健診時の母親の合併症や、エジンバラ産後うつ病質問票で評価した産後うつについても、接種者・非接種者間で有意差を認めなかった。前研究班で報告した中間解析結果では、接種者で産後1ヵ月時の貧血が多かったが、その後の調査で、診療記録から血液検査データを収集して検討した結果、産後1ヵ月健診での貧血は、接種者と非接種者で差がなかった。本研究の結果、妊婦に対するDTaPワクチン接種の安全性について、特段の懸念は認めなかった。

② 吉原らは、妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種後の抗体応答と反応原性、児への移行抗体及び生後6か月までの安全性を調査する前向きコホート研究を実施した(沖縄 Study)。2023年4-11月に、三種混合ワクチン(DTaP)接種を希望した妊婦(接種群)97例、希望しなかった妊婦(非接種群)42例より同意を得た。多胎妊娠や成人後のDTaPワクチン接種例は除外した。接種群では妊娠30-32週にDTaPワクチンを1回皮下接種した。接種群はワクチン接種前(S0)、接種4週後(S1)、分娩時に血清(S2)と臍帯血

(S3)を、非接種群はベースライン(S0)と分娩時に血清(S2)と臍帯血(S3)を採取し、抗PT抗体価、抗FHA抗体価を測定した。接種群は接種1週間後の副反応調査データが得られた84人、非接種群は分娩時までのデータが得られた34人を解析対象とした。S0の幾何平均抗体価は接種群と非接種群で同様であった。接種群のS1の幾何平均抗体価は、抗PT抗体が50.02 EU/mL、抗FHA抗体価が119.6 EU/mLであり、S0と比較して抗PT抗体価は6.81倍、抗FHA抗体価は11.29倍の上昇を示した。S2とS3の抗PT及び抗FHA抗体価はいずれも接種群は非接種群と比べて有意に高値を示した。S3における10EU/mL以上の抗体保有率は、抗PTおよび抗FHA抗体ともに接種群は非接種群よりも高かった(それぞれ99% vs 33%, $p<0.01$ 、100% vs 61%, $p<0.01$)。接種後48時間以内の副反応として、局所反応を65%、全身反応を25%に認めたが、ほとんどがGrade1の症状でありGrade3以上は認めず、接種48時間以降では軽快傾向にあった。妊娠合併症の発現や妊娠転帰、生後6か月までの安全性調査において、非接種群と比較して接種群で特段に懸念される所見は認めなかった。日本人妊婦へのDTaP接種により抗PTおよび抗FHA抗体価が誘導され、分娩時の臍帯血中にも十分な抗体価が得られた。副反応や妊娠転帰、生後6か月までの安全性に特段の懸念は認めなかった。

③ 中野らは、おたふくかぜワクチンの最適な接種プログラム確立に活用することを目的として、2022年4月～2022年12月の期間にムンプスウイルス感染症以外の理由で入院した0～14歳小児の残血清83検体を用いて、ムンプスウイルスに対するEIA-IgG抗体と中和抗体(ワクチン株遺伝子型B型と野生株遺伝子型G型)を測定した。全体での中和抗体価とEIA-IgG抗体価の陽性率はそれぞれ25.3%(21/83)と38.6%(32/83)であった。ワクチン株と野生株のウイルスに対する中和抗体価の測定結果に不一致はなかった。月齢0～5か月群では中和抗体陽性率(0%)と、EIA-IgG抗体陽性率(36.4%)に大きな乖離を認めた。近年のおたふくかぜの大きな流行年がない状況下では、ワクチン接種歴のない0～14歳小児の中和抗体陽性率は3.4%と低く、1回のワクチン接種歴がある者でも45.0%であった。

④ 町田らは、日本における麻しんワクチン接種率の地域格差とそれに関連する要因を明らかにすることを目的に、オープンデータを用いた検討を行った。公的統計より1698市区町村毎に、麻しんワクチン(第1期)の2022年度接種率(分母:2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、分子:2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数)、人口密度、外国人割合、父子世帯割合、母子世帯割合、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合、医療施設数、小児科医師数、小児科以外の医師数を収集・算出した。また、2020年度国勢調査の結果を用いて、地域における貧困の度合いを示す指標である地理的剥奪指標(area deprivation index: ADI)を市区町村毎に算出した。統計解析では、独立変数を2022年度に1歳の子どもで麻しんワクチンを接種した人数、オフセット項を2022年10月1日時点で麻しんワクチン1回目の接種対象となった子どもの人数、従属変数をその他の測定項目とした負の二項回帰モデルを実施し、発生比率(IRR)を算出した。市区町村単位での第1期麻しんワクチン接種率の平均は91.2%であり、54.3%(n=922)の市区町村で接種率は95.0%を下回っていた。負の二項回帰モデルの結果、予防接種率は人口密度(IRR:1.004, p値: 0.011)と有意な正の関連があり、父子世帯割合(IRR:0.976, p値: 0.042)、子どもの出生時の母親の年齢が30歳以上の者の割合(IRR:0.999, p値: <0.001)、ADI(IRR:0.970 p値: <0.001)と有意な負の関連があった。

⑤ 原らは、全国の自治体における、各種予防接種に関する住民への情報提供や啓発活動、接種勧奨に関する方法やその実施状況、接種記録の作成状況、接種率の推計状況などの実態を明らかにするため、全国の1,741市区町村を対象とした調査を開始した。2024年10月21日に、自治体の予防接種担当宛に調査用紙を送付し回答を依頼した。未返答の市区町村には督促ハガキを1回、12月2日に発送した。777市区町村より回答を得た(44.6%)。都道府県別の回答率は、16.7%(徳島県)から71.4%(山形県)とばらつきがあった。現在、調査票の内容確認及び入力作業を実施しており、次年度に集計を行う。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究(ワクチン有効性分科会)

インフルエンザワクチンの有効性について、医療機関ベースと地域(自治体)ベースの双方で、前研究班の時代から取り組んできた研究を継続あるいは発展させた。带状疱疹ワクチンについては新規研究を開始した。

① 小西らは、6歳未満小児におけるインフルエンザワクチンの有効性を、多施設共同症例対照研究(test-negative design)で評価した。本研究は、わが国の小児におけるインフルエンザワクチンの有効性をモニタリングするため、2013/14シーズンから継続実施しているものである。大阪府内および福岡県内の小児科診療所6施設において、2023/24シーズンのインフルエンザ流行中にインフルエンザ様疾患で受診した6歳未満の小児513人(男264人、女249人、平均年齢2.8歳)を対象とした。登録時に、2023/24シーズンのインフルエンザワクチン接種に関する情報を診療録あるいは母子健康手帳から転記した。結果指標は検査確定インフルエンザであり、登録時に採取した鼻汁検体でreal-time RT-PCR法による病原診断を行い、インフルエンザウイルス陽性の者を症例、インフルエンザウイルス陰性の者を対照(test-negative control)とした。条件付き多重ロジスティック回帰モデルにより、検査確定インフルエンザに対するワクチン有効率を算出した。ワクチン有効率は、1回接種で71%(95%CI:14%-90%)、2回接種で69%(95%CI:31%-86%)であり、1回目・2回目接種ともに有意に発病リスクを低下させた。

② 大藤らは、インフルエンザ等の呼吸器感染症に罹患すると入院のリスクが高い0~1歳児を対象に、インフルエンザ・新型コロナウイルス・RSウイルス感染に対する児自身のワクチン等接種と母の妊娠中のワクチン接種の効果を評価する症例対照研究(test-negative design)を開始した。2024/25シーズンの1月~3月に、急性発熱性呼吸器感染症の症状「37.8℃以上の発熱 and/or 呼吸困難感(息苦しさ)」で協力医療機関を受診した0~1歳児を登録する。対象者の背景因子およびワクチン等接種に関する情報は、来院時に保護者記入用調査票により収集する。

また、対象者の鼻咽頭ぬぐい液(または鼻汁検体)を採取して、迅速診断検査を実施し、当該ウイルス陽性を「症例」、当該ウイルス陰性を「対照」とする。条件付き多重ロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン等接種の当該ウイルス感染症に対する有効率を算出する。2024年11月に大阪公立大学医学系研究等審査委員会の承認を得て、2025年1月に研究を開始した。2024/25シーズンの結果を基に、必要に応じて、2025/26～2026/27シーズンに協力医療機関を拡大する予定である。

③ 笠松(亜)らは、前研究班で実施した自治体の予防接種情報とレセプト情報によるワクチン有効性評価手法を発展させ、target trial emulation を用いてインフルエンザワクチン有効率を推定した。対象は、A市における2017年10月～2018年1月の65歳以上の国民健康保険及び後期高齢者医療制度加入者である。Target trial を明確にした上で、インフルエンザワクチン接種とインフルエンザに関連すると考えられる複数因子に基づき接種群と非接種群に対象者を1:1に正確マッチングした。基準日を接種日またはマッチ日から14日後とし、2018年4月30日まで追跡し、医療機関を受診したインフルエンザに対するワクチン有効率をCox比例ハザードモデルで推定した。96,161名が組入れられ、接種群と非接種群各8,109名がマッチした。ICD-10コードで定義された有効率は、基準日から追跡した場合は6.6%(-8.4%～19.6%)、基準日から14日目以降から追跡した場合は8.3%(-6.7%～21.1%)であり、有意な有効率は認められなかった。Target trial emulation を適用してもなお、未測定交絡因子や受診行動等のバイアス(≒両群が等しく追跡されない)の影響を排除できていない可能性が考えられた。

④ 大藤らは、市販後の带状疱疹ワクチン接種の発症予防効果を検討するため、宮崎県の皮膚科医療機関で構築していた4種のデータベース(問診者データベース/ビケンワクチン接種者データベース/シングリックス接種者データベース/带状疱疹患者データベース)を連結して、後ろ向きコホート研究の手法により分析した。2024年8月までの受診者に関するこれらデータベースをカルテ番号で連結して、各ワクチン接種の带状疱疹罹患に対する予防効果を検

討した。接種者は、「ビケンワクチン接種者データベース」「シングリックス接種者データベース」から抽出した。非接種者は、「問診者データベース」から、各接種者に対して接種日の前後3カ月以内に外来受診した患者のうち、性別・年齢(5歳階級)が合致する患者1人を抽出した。条件付きロジスティック回帰モデルにより、ワクチン接種の带状疱疹罹患に対するオッズ比(OR)および95%信頼区間(CI)を算出した。ワクチン有効率は $(1-OR) \times 100(\%)$ で算出した。2020年から2023年12月までにシングリックスの接種を受けた612人について、年齢、性別、接種日/問診日が対応する非接種者612人を選定した。接種後/問診後の带状疱疹罹患は、接種者2人(0.3%)、非接種者13人(2%)に認められた($P < 0.01$)。シングリックス接種の带状疱疹罹患に対する調整OR(95%CI)は0.16(0.04-0.69)であり、ワクチン有効率は84%であった。同様の方法により、ビケンワクチン接種の有効性も検討中である。

⑤ 小林らは、带状疱疹ワクチンの定期接種化を見据え、带状疱疹の発生状況を地域ベースで把握して带状疱疹ワクチンの有効性評価につなげることを目的に、群馬県内で带状疱疹のサーベイランス体制を構築した。予備調査として、群馬県A医師会の医療機関を対象に、過去1年以内の患者の来院状況についてアンケートを実施した。带状疱疹患者に関するサーベイランスとして、皮膚科、内科、眼科を含む12医療機関の協力のもと、50歳以上の带状疱疹患者について情報を収集した。56%の医療機関から回答があり、このうち74%の医療機関では過去1年以内に带状疱疹患者の来院があった。2024年10月1日から2025年2月25日までに、带状疱疹患者48人の情報が得られた。報告された患者の94%はワクチン未接種で、年齢の中央値は71歳、34%の患者に基礎疾患があった。ワクチン接種率の上昇により患者数が減少することが予測されるため、今後も引き続きデータ収集を行い、発生動向の変化に基づいたワクチン有効性の評価を検討していく。

3. 新規に導入される/導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

わが国で令和6(2024)年に承認された20価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV20)について、ハイリスク者を対象とした免疫原性・安全性の評価研究を開始した。費用対効果分析では、RSV 感染症に対するワクチン接種と抗体製剤の評価を行った。

① 森本らは、慢性呼吸器疾患患者を対象にPCV20の免疫原性と安全性を評価し、免疫原性に影響する因子を明らかにする前向きコホート研究を開始した。対象は、慢性呼吸器疾患を有する65歳以上の患者であり、調査票により、患者情報、ワクチン接種後の副反応や安全性の情報収集を行い、ワクチン接種前、接種1か月後、接種6か月後の抗体価測定を行う。主要評価項目は1か月後の幾何平均抗体価とし、副次評価項目は1か月後の抗体陽転、半年後の幾何平均抗体価、半年後の抗体陽転、1週間の副反応、6か月間の有害事象とする。研究計画は2024年12月に亀田総合病院臨床研究審査委員会で承認され、2025年1月より症例登録を開始した。2026年3月31日までに目標症例への到達を予定している。

② 近藤らは、乳幼児のRSV関連疾患予防のために妊婦用組換えサブユニットRSVプレフュージョンF3(RSVpreF)ワクチンとニルセビマブ(抗RSVヒトモノクローナル抗体製剤)を用いた接種プログラムを本邦で実施する場合の意思決定に資するため、費用効果分析を行った。4つの代替戦略対Status quo(現状行われているハイリスク乳児に対するパルビズマブによる標準治療の状況)の増分費用効果比(ICER, incremental cost-effectiveness ratio)、すなわち、追加的な1質調整生存年(QALY, quality adjusted life year)獲得当たりの費用を求め、代替戦略の効率性について検討を行った。モデルに使用される遷移確率などの疫学データおよび罹患時の治療費は国内の文献から、ワクチン効果と健康状態を示す効用値は国外の文献から、それぞれ引用した。1回あたりの接種費用はRSVpreFとニルセビマブでそれぞれ¥33,000と¥70,000とした。Status quoと比較した結果、妊婦への季節性RSVpreF接種(RSVpreF_seasonal)、妊婦への通年RSVpreF接種(RSVpreF_year round)、乳幼児へのニルセビマブ接種(Nirsevimab)およびCombination(RSVpreF_seasonalとNirsevimab両戦略の組

み合わせ)のICERはそれぞれ、¥5,103,257, ¥9,945,896, ¥30,352,411, ¥20,095,214/QALYであった。費用対効果の基準値である¥5,000,000/QALY(WTP, Willingness-to-pay)をICERがわずかに上回ったRSVpreF_seasonalに対する一元感度分析では、入院費用、接種費、入院率、ICU治療後の死亡確率などのわずかな変動でICERはWTPを下回ることが示された。4つの代替接種戦略のベース・ケースのICERは全て支払い意思額(500万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性RSVpreFワクチンの接種費用が1回あたり3.2万円であれば、接種は費用対効果に優れることが示唆された。

【プロジェクト研究】

新型コロナワクチンの免疫原性、有効性、副反応について、前研究班で開始した前向き研究のデータ分析を継続した。ワクチン接種意向の関連因子については、ソーシャルキャピタルやインフォデミックに着目し、新規製剤の認知度の調査も実施した。また、ワクチン有効性研究の結果の解釈等を直接あるいは間接的に補完する研究として、ワクチン有効性評価を実施している地域におけるインフルエンザの流行状況の解析や、過去のワクチン有効性研究データの二次解析による発症関連因子の探索を行った。

① 松浦らは、前研究班で実施した、新型コロナワクチン接種の前向きコホート研究のデータを解析し、3回目以降の追加接種(ブースター接種)の免疫原性、有効性、副反応を評価した。対象は、大阪公立大学医学部および附属病院の教職員・学生等358名(平均年齢44歳、女性82%)である。免疫原性の評価では、3回目以降の接種を行った者について、接種前から6か月後までの計4回の採血を行い、抗RBD抗体価を測定した。接種前にSARS-CoV-2感染歴がなく、未感染のまま6か月後の採血を行った者を対象とした分析では、3回目、4回目の起源株1価ワクチンの接種2週間には十分な抗体応答が確認され、抗体価の上昇は、男性、接種前の抗体価が高い者、発熱を伴った者、前回接種からの間隔が長い者で有意に高かった。有効性の評価では、接種者と非接種者の6か月間のSARS-CoV-2感染率を比較した。感染に対する調整オッズ比と95%信頼区間は、3回目接種で0.41(0.10-1.88)、4回目接種で0.56(0.17-1.83)、オ

ミクロン株対応 2 価ワクチン接種で 1.11 (0.33-3.82) であり、感染予防効果は次第に低下した。ワクチン接種関連の重篤な副反応は報告されず、接種後 48 時間以内の副反応として疼痛 (90%)、倦怠感 (69%)、発熱 (35%)、筋肉痛 (50%) などが報告された。

② 伊藤らは、過去に AMED 事業で実施した新型コロナウイルスワクチンの互換性研究 (コミナティ筋注、モデルナ筋注もしくはバキスゼブリア TM 筋注を、異なる組合せにより 2 回接種した場合の有効性、安全性等に関する研究) で取得済みのデータを用いて、接種後に報告された 37.5°C 以上ならびに 38.0°C 以上の発熱と、接種後の抗 S 抗体価との関連性を検討した。当時の研究では、20 歳から 70 歳の男女 270 人を 30 人ずつ 9 群に割り付けし、上述の 3 種のワクチンを異なる組合せにより 4 週間隔で 2 回接種した。初回接種 24 週後の S 抗体価が測定され、かつ、感染 (抗 N 抗体 1 Unit/mL 以上) が認められなかった 212 人を対象に、初回接種 24 週後の S 抗体価の中央値 648.05 Unit/mL を閾値として、低値のものと高値のものに分類した。S 抗体価高値のものは、低値のものに比較して、初回接種後 8 週間に報告された 37.5°C 以上の発熱リスクが約 2.5 倍、統計学的に有意に高かった。発熱を 38.0°C 以上と定義した場合、統計学的有意性は認められなかったものの、S 抗体価高値のもの発熱リスクは、低値のものに比較して約 1.9 倍高かった。

③ 渡辺は、炎症性腸疾患 (IBD) 患者を対象に、COVID-19 ワクチン接種に対する免疫応答と副反応を評価した。対象は、COVID-19 ワクチン接種を希望する IBD 患者 (潰瘍性大腸炎、クローン病) と健康対照者であり、抗 SARS-CoV-2 Spike 蛋白 IgG 抗体を中央測定した。採血は、①1 回目ワクチン接種前、②2 回目ワクチン接種前、③2 回目ワクチン接種 4 週後、④2 回目ワクチン接種 3 ヶ月後 (1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 3 ヶ月後)、⑤2 回目ワクチン接種 6 ヶ月後 (1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 6 ヶ月後)、⑥2 回目ワクチン接種 12 ヶ月後 (1 回のみ接種の場合は 1 回目接種の 12 ヶ月後) の 6 回行った。3 回目以降の追加ワクチン接種に対しては、⑦追加接種前、⑧追加接種 4 週後、⑨追加接種 3 ヶ月後、⑩追加接種 6 ヶ月後、⑪追加接種 12 ヶ月後に採血した。679 例の IBD 患者群と 203 例の対照群が登録され、

作用機序についてバランスのとれた分子標的薬による治療を受けた 473 例の IBD 患者群と 169 例の対照群が、3 回のワクチン接種に関して分析された。ブレイクスルー感染は IBD 患者群 63 例と対照群 16 例に認められた。Trajectory 解析により、IBD 患者における 3 回目のワクチン接種に対する免疫反応の変化には、high responder (4.9%)、moderately high responder (52.3%)、moderately low responder (36.9%)、low responder (5.9%) の 4 つのパターンがあることが示された。low responder から他のグループにステップアップした IBD 患者は存在しなかった。高齢、抗 TNF α 抗体製剤 (オッズ比, 0.16; 95%CI, 0.06-0.45)、チオプリンとの併用 (0.02; 0-0.22) は、high responder に関連する負の因子であった。ブレイクスルー感染した IBD 患者の 15.4% は幾何平均抗体価 (GMT) の上昇が 4 倍未満であり、特に半数 (7.7%) は GMT がほぼ陰性であった。また、27.8% の IBD 感染者ではブレイクスルー感染後も GMT の上昇が認められなかった。

④ 古川らは、日本における個人レベルのソーシャルキャピタル、個人の信念、および COVID-19 ワクチン接種意向の関連について検討した。WEB 調査会社に登録している全国の 20-69 歳の日本人を対象に、2024 年 1 月にウェブベースの横断調査を実施した。個人レベルのソーシャルキャピタルは、市民参加、社会的結束、互酬性により測定した。ワクチン接種に関する個人の信念は 15 項目を用い、因子分析により集約した。ワクチン接種意向については、個人レベルのソーシャルキャピタルとワクチン接種に関する個人の信念を曝露要因とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。回答者 7,214 人うち、73.1% が 2024/25 シーズンの COVID-19 ワクチン接種意向を示した。個人の信念の 15 項目は因子分析により、個人・集団の健康への責任、ワクチン行政・制度への信頼、ワクチンの安全性への懸念の 3 つの要素に集約された。個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向と正の関連を示し、社会的結束が最も強い関連 (調整済み OR = 1.83) を示し、次いで互酬性 (調整済み OR = 1.67)、市民参加 (調整済み OR = 1.29) の順であった。ワクチン接種に関する個人の信念で調整後、これらの関連は減弱した。個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向の上昇と関連していたが、この関連はワクチン接種に関する個人の信念により異なっていた。

これらの知見は、ワクチン接種率向上のための戦略を開発する際、公衆衛生介入においてソーシャルキャピタルと個人の信念の両方を考慮する必要性を示唆していた。

⑤ 原らは、インフォデミックが新型コロナワクチンの接種率に与える影響について評価した。対象は、WEB調査会社に登録している20-69歳の男女である。日本で新型コロナワクチンが導入されてから3年目となる2024年1月26日から29日にかけて、全国規模のウェブベースの横断調査を実施し、7,210名が参加した。ワクチン接種歴および次のシーズンのワクチン接種意向、基本的な人口統計学的特徴(社会経済的要因を含む)、新型コロナウイルスおよびワクチンに関する誤情報の認識と情報源を収集した。ロジスティック回帰分析を用いて、ワクチン接種歴、接種意向、誤情報の認識、およびその情報源に関連する要因を検討した。新型コロナワクチン接種率は85.1%であった。参加者の約20%が新型コロナウイルスおよびワクチンに関する少なくとも1つの誤情報を信じていた。誤情報を信じている人は、信じていない人に比べてワクチン接種割合が低く、接種のオッズ比は、新型コロナウイルスに関する誤情報では0.63(95%CI: 0.44-0.73)、ワクチンに関する誤情報では0.41(95%CI: 0.36-0.47)であった。これらの関連性は、次のシーズンのワクチン接種意向においても検出された。情報源に関しては、新聞、テレビ、インターネット、医師、市の広報誌は誤情報の信念と負の関連があり、一方で、メール、テキストメッセージ、講演は正の関連が認められた。いかなる情報源も使用しない個人も誤情報を信じる傾向を認めた。インフォデミックは、ワクチン接種割合および次シーズンの接種意向に及ぼす有害な影響を示した。

⑥ 原は、近年承認された、母体ワクチンや新生児に対する長時間作用型モノクローナル抗体をRSV感染症予防に使用するにあたり、妊婦やそのパートナーの認識について明らかにする調査を行った。対象は妊婦とそのパートナー1600人(男性752人、女性848人)であり、2025年1月28日から30日にかけて、全国規模のウェブベースの横断調査を実施し、母体へのRSVワクチン接種と新生児への抗体製剤投与に対する認識や意向を評価した。RSVの認知度は低く、

予防策の受容度も低かった。妊婦の23.8%がRSVをよく知っており、感染経験のある子どもを知る者は41.2%だった。母体ワクチンの認知度は6割程度だが、接種意向は妊婦14.6%、パートナー19.5%にとどまった。新生児抗体製剤の認知度はさらに低く、半数以上が「聞いたことがない」と回答した。予防策の選択に関しては「分からない」と回答する割合が高く、専門家の助言やワクチンの仕組み・安全性に関する情報を求める声が多かった。欧州と比較すると、普及が遅れており、効果的な情報提供が必要である。

⑦ 森川らは、インフルエンザワクチンの有効性研究の考察に資する知見を得ることを目的に、有効性モニタリングを実施している大阪地区でのインフルエンザの流行状況を解析するとともに、臨床的または迅速診断キット使用の結果インフルエンザと診断されたがインフルエンザウイルスが陰性だった検体について原因となるウイルスを検索した。研究期間中に所属施設(大阪健康安全基盤研究所)に搬入された検体は362検体であった。検出されたウイルスは、111検体がAH1pdm09亜型、121検体がAH3亜型、120検体がB型Victoria系統陽性であったことから、当該シーズンの流行はAH1pdm09亜型、AH3亜型、B型Victoria系統の3種が同程度に流行したと考えられた。A型インフルエンザウイルス分離株の系統樹解析の結果、いずれの亜型も全国と同様に複数のクレードに分かれたが、各クレードに属する分離株の割合は全国とは異なっていた。インフルエンザ指定提出機関にてインフルエンザと診断された患者から採取された検体のうち、11検体(3.0%)で季節性インフルエンザウイルスが検出されなかった。その内の6検体はリアルタイムPCR法にてエンテロウイルス/ライノウイルス共通領域が陽性となった。それら6検体のうち、2検体はそれぞれヒトボカウイルス、アデノウイルス3型との重感染であった。

⑧ 森本らは、過去に実施した多施設共同症例対照研究である「インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの肺炎予防効果に関する調査」で取得済みのデータを利用し、高齢者における市中肺炎発症とコーヒー、紅茶、緑茶摂取の関連性を検討した。症例は新たに外来で肺炎と診断された65~90歳の患者、対照は、症例と性、出生年度、外来受診日が対応する同一機

関受診患者最大 5 人である。条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、肺炎に対するコーヒー、紅茶、緑茶摂取の調整オッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を算出した。724 人 (症例 139 人、対照 585 人) の情報を分析した結果、肺炎に対するコーヒー摂取の調整 OR は、週に 1~6 杯 1.23 (95%CI:0.61-2.49)、1 日 1 杯 1.55 (95%CI:0.81-2.98)、1 日 2 杯以上 1.34 (95%CI:0.68-2.63) となった。肺炎に対する紅茶摂取の調整 OR は、週に 1~6 杯 0.74 (95%CI:0.40-1.36)、1 日 1 杯以上 1.42 (95%CI:0.64-3.18) となった。肺炎に対する緑茶摂取の調整 OR は、1 日 1~2 杯 0.92 (95%CI:0.50-1.68)、1 日 3~4 杯 0.83 (95%CI:0.46-1.51)、1 日 5 杯以上 1.07 (95%CI:0.56-2.05) となった。本研究では、高齢者肺炎発症とコーヒー、紅茶、緑茶摂取に有意な関連を認めなかった。

D. 考察

【厚生労働省意向による特定研究】

1. 市販後ワクチンの接種プログラムの最適化に関する研究 (接種プログラム最適化分科会)

百日咳は、乳児が罹患すると重症化の危険性が高い。現在欧米諸国では、0 歳児の百日咳を予防するために妊婦への百日咳含有ワクチン (Tdap) 接種が行われているが、日本では Tdap は未承認である。日本で妊婦に接種可能な DTaP ワクチンは Tdap よりも百日咳とジフテリアの抗原量が多く、妊婦に接種した際の免疫原性や安全性に関する報告はない。静岡 Study について、前研究班で報告した中間解析結果では、接種者で産後 1 ヶ月時の貧血が多かったが、その後の調査で、診療記録から血液検査データを収集して検討した結果、産後 1 ヶ月健診での貧血は、接種者と非接種者で差がなかった。沖縄 Study も、ほぼ完遂の見込みである。2 研究の結果から、妊婦への DTaP ワクチン接種による妊娠転帰や出生児の安全性について特段の懸念は認めず、免疫原性も良好であることが示された。これらの結果は、わが国の 0 歳児の百日咳予防のための接種プログラムの 1 選択肢として、妊婦への DTaP ワクチン接種を考えるための重要な基礎資料になる。

おたふくかぜワクチンについては、定期接種化が検討中であることから、ムンプスウイルスに対する小

児の免疫保有状況を知ることは有用である。近年のおたふくかぜの大きな流行年がない状況下では、ワクチン接種歴のない 0~14 歳小児の中和抗体陽性率は 3.4%と低く、1 回のワクチン接種歴がある者でも 45.0%であった。十分な防御免疫を有しないと考えられるわが国の小児に対して、ワクチン 2 回接種による免疫付与は必要な対策と考えられた。

本研究班では、自治体における接種プログラムの最適化に資する研究として、自治体を調査単位とした検討も行っている。麻しんワクチンの接種率低下が世界的な問題となっている中、日本の第 1 期麻しんワクチンの接種率は、2010 年度~2020 年度は目標値の 95.0%を超えていたが、2021 年度は 93.5%に低下した。2022 年度には 95.4%に改善したものの、依然として接種率は市区町村によってばらつきがある。公的統計を用いて 1698 市区町村の情報を分析した結果、麻しんワクチンの接種率向上には、市区町村における父子世帯や母親の年齢、社会経済状況を考慮した対策が重要となる可能性が示唆された。また、予防接種事業は基礎自治体の裁量によるため、推奨方法が異なる可能性がある。今年度開始した全国の市町村を対象としたアンケート調査により、その実態が明らかになると期待できる。また、これらの情報は、予防接種事業の最適化に向けた課題解決に活用できる。

2. 継続的評価を視野に入れた市販後ワクチンの有効性に関する研究 (ワクチン有効性分科会)

2023/24 シーズンに実施した 6 歳未満児におけるインフルエンザワクチン有効性研究は、2013/14 シーズンから実施してきた多施設共同症例対照研究 (test-negative design) と同じ手法を用いている。2020/21、2021/22 シーズンはインフルエンザの流行が認められず、調査を実施できなかったため、今回報告分で 9 シーズン目の調査になる。得られた有効率 (2 回接種で 69%) は、2022/23 シーズンを除く過去の調査と比べて大きな相違はないと考えられた。インフルエンザは、流行ウイルスが時と場所で異なり、抗体保有者の割合が時、場所、年齢によって異なり、ワクチン株がシーズンによって異なる。そのため、ワクチン有効性を評価する疫学研究は、同じデザインで複数シーズンに渡って行うことが望ましい。本研究により、新型コロナウイルス感染症流行以降のインフルエンザワクチン有効性を改めて確認することができた。

2024/25 シーズンから開始した、0～1 歳児を対象とするワクチン有効性研究は、前述の 6 歳未満児の有効性研究のプロトコルを用いている。病原診断のみ、PCR から迅速診断に変更したが、「偏りない登録」を担保するため、登録曜日・時間帯を各医療機関内で設定し、同時時間帯に適格基準を満たす者が受診した場合は、目標登録人数(10 人/週)に達するまで全員に連続して協力依頼を行うなど、登録時に生じうる選択バイアスを極力排除する工夫を継承し、疫学研究で遵守すべき原理原則を満たしている。0～1 歳児は呼吸器感染症に罹患すると入院のリスクが高く、ワクチンによる疾病予防が一層重要である。加えて、0 歳児では、妊婦へのワクチン接種による母子免疫として、児への移行抗体による感染症予防効果が期待される。特に RS ウイルスワクチンは認可後初めてのシーズンであり、その実態把握が期待される。

インフルエンザワクチンの有効性を地域ベースで評価する手法として、前研究班では、自治体の予防接種情報とレセプト情報を使用した分析に取り組んできた。本研究班では、同データを用いた発展的な手法として、target trial emulation にも取り組んだ。Target trial emulation は、観察研究のデータを用いて理想的なランダム化比較試験を模倣する方法論であり、近年はワクチン有効性の評価にも用いられつつある。本研究では、2017/18 インフルエンザシーズンの抽出済み行政データを用いて、65 歳以上の者におけるインフルエンザワクチンの有効性を target trial emulation で評価したが、有意な有効性は認められなかった。慎重な考察の結果、依然として未測定交絡因子や受診行動等のバイアス(≒両群が等しく追跡されない)の影響を排除できていない可能性が考えられた。このように、有効性評価の結果にかかわらず、ワクチン毎に疫学手法を適用する過程で特定される、種々の潜在課題への対応策や解釈を積み重ねることは非常に重要であり、数年後に加速するであろう、予防接種領域のデータヘルスの在り方や目指すべき方向性の考え方に貢献するものである。

带状疱疹ワクチンについては、宮崎県の皮膚科医療機関で構築していた 4 種のデータベースを用いて、後ろ向きコホート研究により、シングリックス接種の带状疱疹罹患に対するワクチン有効性を検討した。中央値 1.7 年間での追跡期間中の発症割合(接種者 0.3%、非接種者 2%)およびその有効率(84%)は治験

データに匹敵するものであった。市販後のリアルワールドデータでもシングリックスの高い有効率が示されたことは、2025 年 4 月から定期接種化された带状疱疹ワクチンの有効性を、科学的側面から支持するものとなった。带状疱疹ワクチンの定期接種化により、今後は接種率が増加すると考えられるため、带状疱疹の発生動向の変化を評価する impact study も重要となる。本研究班で構築した带状疱疹サーベイランスにより、地域ベースでの継続的な有効性評価に資するデータが得られると期待できる。

3. 新規に導入される／導入予定のワクチン等の費用対効果・有効性・安全性に関する研究(新規ワクチン分科会)

肺炎球菌ワクチンによる肺炎球菌性肺炎予防は、世界的には PCV20 を主軸とした政策が行われている。本邦においても、2024 年 8 月に高齢者とハイリスク者に対する PCV20 が薬事承認された。慢性呼吸器疾患は、肺炎球菌性肺炎のリスクが高い集団であり、PCV20 の重要な接種対象者となるが、慢性呼吸器疾患患者に限定して免疫原性・安全性を評価した研究はまだない。今年度開始した研究により、わが国の根拠が得られると期待できる。

本研究班では、ワクチンの最適な社会実装に繋がられる質の高い費用対効果エビデンスを政策決定時に提示することを目指している。今年度は、わが国で承認された、乳幼児用の抗 RSV ヒトモノクローナル抗体製剤と、妊婦用 RSVpreF ワクチンに着目した分析を行った。4つの代替ストラテジー対 Status quo の ICER は、全て支払い意思額(500 万円/QALY)を上回ったが、妊婦に対する季節性 RSVpreF ワクチンの接種費用が 1 回あたり 3.2 万円であれば、接種は費用対効果に優れることが示唆された。本研究結果は、当該ワクチンの接種費用に公的財源を投じるかを考える際の重要な情報となる。

【プロジェクト研究】

新型コロナワクチンについては、健常成人における 3 回目および 4 回目のワクチン接種は短期間で十分な免疫応答を誘導すること、適切な接種間隔の設定が免疫原性向上に寄与する可能性があること、感染予防効果は時間の経過とともに低下すること、接種後の抗体価が高い者では発熱リスクが高いことが示さ

れた。炎症性腸疾患患者では、免疫修飾的治療を受ける頻度が高く、抗体応答が低い者が散見されるため、追加接種の最適化のためには免疫原性の経時的な変化を評価することが特に重要である。Trajectory 解析は、個体差に応じた免疫反応の程度を評価するアプローチとして有用と考えられた。

ワクチン接種へのためらい(躊躇)は、世界保健機関(WHO)により、公衆衛生上の10大脅威の1つとされている。ソーシャルキャピタルとワクチン接種の関連性を示す研究は存在するものの、個人レベルのソーシャルキャピタルがワクチン躊躇に影響を与えるメカニズムについては十分な解明がなされていない。今年度の成果として、個人レベルのソーシャルキャピタルは接種意向の上昇と関連していたが、この関連はワクチン接種に関する個人の信念により異なることを示した。すなわち、ワクチン接種率向上のための公衆衛生介入においては、ソーシャルキャピタルと個人の信念の両方を考慮する必要性を示唆している。別途、COVID-19パンデミックとともに顕在化したインフォデミックが新型コロナワクチンの接種率に与える影響についても評価したところ、インフォデミックは、ワクチン接種割合および次シーズンの接種意向に及ぼす有害な影響を示した。情報源と誤情報の信念との複雑な相互作用を理解することは、ワクチン受容を促進し、誤情報を防ぐための効果的な戦略を策定するために重要である。さらに、近年承認された、母体へのRSVワクチンや新生児に対する長時間作用型モノクローナル抗体について、妊婦やそのパートナーの認識や接種意向を調査した結果、RSVの認知度は低く、新生児抗体製剤の認知度はさらに低かった。予防策の選択に関しては「分からない」と回答する割合が高く、専門家の助言やワクチンの仕組み・安全性に関する情報を求める声が多かった。科学的な情報の分かりやすい発信がより一層求められる。

インフルエンザの流行状況のウイルス学的解析は、ワクチン有効性に影響しうる因子について、考察を補強することができる。過去のワクチン有効性研究データの二次解析による高齢者肺炎の発症関連因子の探索では、今回検討した因子は有意な関連ではなかったが、若手研究者の参画を通じて、ワクチン疫学の方法論の理解が深まり、次世代を担う研究者の育成にも貢献できると考えている。

E. 結論

わが国における予防接種政策を推進するために必要となる、あるいは推進する過程で生じる、ワクチンの有効性・安全性等に関する種々の課題に対して、疫学を基軸に取り組んでいる。厚生労働省の意向により実施する特定研究と、個別に実施するプロジェクト研究のそれぞれで、予防接種政策の最適化に資する科学的根拠が生み出されている。行政課題の最新状況をフォローしつつ、次年度も引き続き、政策決定の根幹をなす成果の創出につとめる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Machida M, Fukushima S, Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Inoue S. Regional disparities in measles vaccination coverage and their associated factors: an ecological study in Japan. *J Epidemiol.* 2025;35(2):100-105.
- 2) Kasamatsu A, Yahata Y, Fukushima W, Sakamoto H, Tanaka K, Takigawa M, Izu K, Nishino Y, Suzuki M, Kamiya H. Estimating influenza vaccine effectiveness among older adults using an integrated administrative database and the implications of potential bias: A population-based cohort study in Japan. *Vaccine.* 2024;42(26):126488.
- 3) Matsuura T, Fukushima W, Nakagama Y, Kido Y, Kase T, Kondo K, Kaku N, Matsumoto K, Suita A, Mukai E, Nitahara Y, Konishi A, Kasamatsu A, Nakagama S, Nakagami-Yamaguchi E, Ohfuji S, Kaneko Y, Kaneko A, Kakeya H, Hirota Y. Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. *Sci Rep.* 2024;14(1):7217.

2. 学会発表

- 1) 笠松彩音, 大藤さとこ, 望月知佳, 竹内智子, 菅原良恵, 福岡秀昭, 田中敏博, 福島若葉,

- 岡田賢司, 廣田良夫. 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の安全性に関する疫学調査: 静岡 Study. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 名古屋, 2024.10.27
- 2) 吉原達也, 神谷仁, 大藤さとこ, 真部順子, 神代弘子, 三浦由子, 入江伸, 田中敏博, 福島若葉, 岡田賢司, 廣田良夫. 妊婦に対する百日咳含有ワクチン接種の抗体応答と反応原性及び児への移行抗体に関する研究: 沖縄 Study. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会合同学術集会. 名古屋, 2024.10.27
 - 3) Machida M, Fukushima S, Tabuchi T, Nakaya T, Fukushima W, Inoue S. Exploring regional disparities in measles vaccination coverage and influencing factors: an ecological study in Japan, FY 2022. 2024 International Society for Vaccine (ISV) Annual Congress. Republic of Korea, 2024.10.21
 - 4) 大藤さとこ, 外山望, 近藤亨子, 福島若葉. 日本における組換え帯状疱疹ワクチン接種の有効性: 後ろ向きコホート研究. 第 35 回日本疫学会学術総会. 高知, 2025.2.14
 - 5) 近藤正英, 星淑玲, 大久保麗子. HPV ワクチンの男性への接種の費用効果分析. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 札幌, 2024.10.29-3
 - 6) Matsuura T, Fukushima W, Nakagama Y, Kido Y, Kase T, Kondo K, Kaku N, Matsumoto K, Suita A, Mukai E, Nitahara Y, Konishi A, Kasamatsu A, Nakagama S, Nakagami-Yamaguchi E, Ohfujii S, Kaneko Y, Kaneko A, Kakeya H, Hirota Y. Factors impacting antibody kinetics, including fever and vaccination intervals, in SARS-CoV-2-naïve adults receiving the first four mRNA COVID-19 vaccine doses. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, 2024.9.30
 - 7) 松浦知香, 近藤亨子, 大藤さとこ, 福島若葉. 健康成人への新型コロナワクチン 3 回目以降接種の SARS-CoV-2 感染予防効果. 第 83 回日本公衆衛生学会総会. 北海道, 2024.10.30
 - 8) K. Watanabe, M. Nojima, H. Nakase, S. Tamano, M. Matsuura, N. Aoyama, T. Kobayashi, H. Sakuraba, M. Nishishita, K. Yokoyama, M. Esaki, F. Hirai, M. Nagahori, S. Nanjo, T. Omori, S. Tanida, Y. Yokoyama, K. Moriya, A. Maemoto, O. Handa, N. Ohmiya, S. Shinzaki, S. Kato, H. Tanaka, T. Uraoka, N. Takatsu, H. Suzuki, A. Nishida, J. Umeno, Y. Mishima, K. Tsuchida, M. Fujiya, S. Hiraoka, M. Okabe, T. Toyonaga, A. Ando, T. Hirota, Y. Hisamatsu, T. Trajectory analyses to optimise third booster COVID-19 vaccination in patients with Inflammatory Bowel Disease: final analyses of the J-COMBAT trial. The 20th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. Berlin, 2025.2.21
 - 9) Furukawa Y, Hara M, et al. The Role of Social Cohesion and Individual Beliefs in COVID-19 Vaccine Intention: A Cross-sectional Study in Japan. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, 2024.9.29-10.2
 - 10) 古川祐太朗, 原めぐみ. 個人的ソーシャルキャピタルと COVID-19 ワクチン接種意向の関連性: 誤情報を含む個人の信念の媒介効果に関する日本における横断的研究. 第 83 回日本公衆衛生学会. 札幌, 2024.10.30
 - 11) Hara M, Furukawa Y, Kobayashi T, Tokiya M. Association between perception of SARS-CoV2 and COVID-19 vaccine misinformation and COVID-19 Vaccination uptake in Japan. OPTIONS XII for the Control of Influenza. Brisbane, 2024.9.29
 - 12) 原めぐみ, 古川祐太朗, 小林孝巨. 新型コロナウイルス, 新型コロナワクチンに関する誤情報の認識とワクチン接種割合, 2024 年度秋接種の接種意向との関連性. 第 28 回日本ワクチン学会・第 65 回日本臨床ウイルス学会 合同学術集会. 名古屋, 2024.10.27
- H. 知的所有権の取得状況**
1. 特許の取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図. 本研究の流れ

